

⑤Int. Cl.

⑥日本分類

日本国特許庁

⑩特許出願公告

O 07. d  
A 61 k16 E 322  
30 B 4

昭45-37523

⑩特許公報

⑭公告 昭和45年(1970)11月28日

発明の数 1

(全3頁)

1

⑭新規なβ-(3-インドリル)アクリル酸誘導体の製造法

①特 願 昭42-57166

②出 願 昭42(1967)9月5日

⑦発 明 者 宮井信嘉  
宝塚市中筋東庚申塚22同 高橋啓  
宝塚市米谷字池の下14の1同 山本久夫  
西宮市川東町10の4①出 願 人 住友化学工業株式会社  
大阪市東区北浜5の15

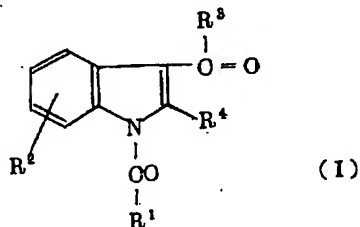
代 表 者 長谷川周重

代 理 人 弁理士 沢浦雪男

## 発明の詳細な説明

本発明は新規なβ-(3-インドリル)アクリル酸誘導体の製造法に関するものである。

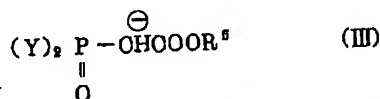
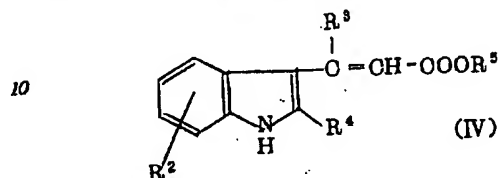
更に詳しくいえば、一般式(I)

(式中、R<sup>1</sup>はアルキル基を、R<sup>2</sup>は低級アルコキシ基を、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は低級アルキル基または水素原子をあらわす。)

であらわされる1・3-ジアシル-インドール誘導体に、一般式(II)

(式中、R<sup>5</sup>は低級アルキル基を、Xはフェニル基または脂肪族環基をあらわす。)

であらわされるイリド化合物、または一般式(III)

(式中、R<sup>5</sup>は一般式(II)の場合と同じ意味をあらわし、Yはアルコキシ基をあらわす。)であらわされるフォスフォネート化合物と反応させることにより一般式(IV)(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前述のとおりである。)

であらわされる新規なβ-(3-インドリル)アクリル酸誘導体を得る方法である。

ここに得られる本発明目的物はすぐれた中枢神経抑制作用を有し、さらにまた中枢作用物質の中

間体として有用な化合物である。

次に本発明法をさらに詳細に説明する。

すなわち、一般式(I)であらわされる1・3-ジアシル-インドール誘導体を適当な溶媒の存在下、窒素気流中一般式(II)のイリド化合物または一般式(III)のフォスフォネート、たとえばジエチルカルボアルコキシメチルフォスフォネートナトリウム塩と冷却下、室温または必要に応じて加温することにより本反応を完結させることができる。次に反応混合物を氷水に注ぎ、有機溶媒で抽出し、得られる粗製物を有機溶媒から再結晶するか必要に応じてカラムクロマトグラフィーによつて目的物を分離精製することができる。

ここに得られるβ-(3-インドリル)アクリル酸誘導体エステルは必要に応じて酸あるいはアルカリ存在下で適当な溶媒中で常法により加水分解するか有機溶媒中触媒の存在下で接触還元するか、または有機溶媒の存在もしくは存在なしで熱分解

2

することによりエステルが容易に分解され、相当する遊離の $\beta$ -(3-インドリル)-アクリル酸誘導体が得られる。

なお、一般式(II)であらわされるイリド化合物はトリアルキルフオスフィン、たとえばトリフェニルフオスフィン、トリシクロヘキシルフオスフィンなどとハロゲン酢酸アルキルエステル、たとえばブロム酢酸エチルエステル、ブロム酢酸 $t$ -ブチルエステルなどにより調製したフオスフォニウムハライドを窒素気流中、無水状態で水素化ナトリウム、フェニルリチウム、ブチルリチウムあるいはまた、たとえばジメチルスルフォキサイドと水素化ナトリウムとの反応により得られるジメチルスルフィニルカルボアニオンと反応させることにより得られ、また一般式(III)であらわされるジアルキルフオスフォネートアニオンはトリアルキルフオスファイト、たとえばトリメチルフオスファイト、トリエチルフオスファイトなどとハロゲン酢酸アルキルエステルより調製したジアルキルカルボアルコキシメチルフオスフォネートを無水状態で水素化ナトリウム、ナトリウムアミドまたはカリウム、 $t$ -ブトキシドなどで処理して製造される。

本発明によつて次にあらわす一般式(IV)の $-R^2$ 、 $-R^3$ 、 $-R^4$ および $R^5$ の化合物がたやすく得られる。

$-R^2$ : メトキシ、エトキシ、 $iso$ -プロピルオキシ

$-R^3$ : 水素、メチル、エチル

$-R^4$ : 水素、メチル、エチル

$-R^5$ : メチル、エチル、 $t$ -ブチル

さらに具体的にはたとえば次のような化合物があげられる。

$\beta$ -(5-メトキシ-2-メチル-3-インドリル)アクリル酸エチル

$\beta$ -(5-メトキシ-2-メチル-3-インドリル)アクリル酸 $t$ -ブチル

$\beta$ -(5-メトキシ-3-インドリル)アクリル酸エチル

$\beta$ -(5-エトキシ-2-メチル-3-インドリル)アクリル酸エチル

$\beta$ -メチル- $\beta$ -(5-メトキシ-2-メチル-3-インドリル)アクリル酸エチル

次に実施例をあげて本発明を更に詳しく説明するが、これらはその一例に過ぎないものであつて、

何らこれのみに限定されるものではない。

#### 参考例(出発原料の製法)

2-メチル-5-メトキシインドール6gを96%アルコール50ml、水10ml、およびクロホルム18mlと混合し、その混合物を沸とうさせる。これに苛性カリ水溶液12.5mlと96%アルコール112.5mlの混合物をはげしくかきまぜながら加えた。その反応混合物を1時間沸とうさせ、溶媒を留去して残渣を精製してえた3-ホルミル-2-メチル-5-メトキシインドールを無水酢酸10ml中で加熱し、反応終了後冷水を加え、析出して得た結晶を濾取し、それをアセトン-水で再結晶して白色結晶の1-アセチル-3-ホルミル-2-メチル-5-メトキシインドール2.7g15を得た。

#### 実施例 1

トリフェニルフオスフィンとブロム酢酸エチルエステルより調製したカルベトキシメチレントリフェニルフオスフォニウムブロマイド4.3g(0.01モル)をジメチルスルフォキサイドに20かし、水素化ナトリウムとジメチルスルフォキサイドの混合物に加えてカルベトキシメチレントリフェニルフオスフォランとした。これに窒素気流中、1-アセチル-3-ホルミル-5-メトキシ-2-メチルインドール2.3g(0.01モル)のジメチルスルフォキサイド溶液を加え、室温で2時間かきまぜたのち、氷水に注ぎ、ベンゼン可溶部を採取した。これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィで分離精製しベンゼンおよび $n$ -ヘキサン20の混合溶媒から再結晶すると $\beta$ -(5-メトキシ-2-メチル-3-インドリル)アクリル酸エチルが得られた。融点15.9~15.9.5℃。

#### 実施例 2

ジエチルカルベトキシメチルフオスフォネート352.2g(0.01モル)をグリコールジメチルエーテル中、水素化ナトリウムで処理し、これに1-アセチル-3-ホルミル-5-メトキシ-2-メチルインドール2.3g(0.01モル)のグリコールジメチルエーテル溶液を加え室温で1時間かきまぜたのち、氷水に注ぎ、エーテルで抽出した液についてシリカゲルクロマトグラフィで実施例1と同様に精製することにより、 $\beta$ -(5-メトキシ-2-メチル-3-インドリル)アクリル酸エチルが得られた。融点15.8.5~15.9.5℃。

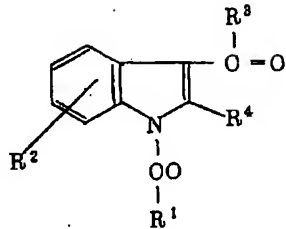
(3)

特公 昭45-37523

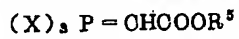
5

特許請求の範囲

1 一般式

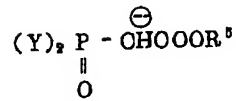


〔式中、R¹ はアルキル基を、R² は低級アルコ  
キシ基を、R³ および R⁴ は低級アルキル基または  
水素原子をあらわす。〕であらわされる1,3-  
ジアシルインドール誘導体に、一般式

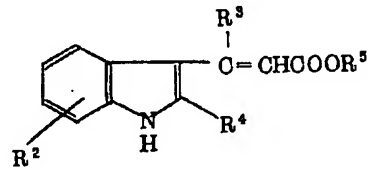


〔式中、R⁵ は低級アルキル基を、Xはフェニル  
基または脂肪族環基をあらわす。〕であらわされ  
るイリド化合物、もしくは一般式

6



〔式中、R⁵ は前述のとおりである。Yはアルコ  
キシ基をあらわす。〕であらわされるフオスフォ  
ネート化合物を反応させることを特徴とする一般  
式



〔式中、R²、R³、R⁴ および R⁵ は前述のとおり  
である。〕であらわされる新規なβ-(3-イン  
ドリル)アクリル酸誘導体の製造法。

## BEST AVAILABLE COPY

L3 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN  
AN 1970-87511R [47] WPIDS  
TI Novel beta-(3-indolyl) acrylic acid prepn.  
DC B02  
PA (SUMO) SUMITOMO CHEM CO LTD  
CYC 1  
PI JP 45037523 B (197047)\* <--  
PRAI JP 1967-57166 19670905  
AN 1970-87511R [47] WPIDS  
AB JP 70037523 B UPAB: 19930831

Cpds. of the gen. formula: (where R2 is lower alkoxy; R3 and R4 are each H or lower alkyl and R5 is lower alkyl) are prepd. by reacting the corresp. 1,3-diacylindole with cpds. of gen. formulae (X)3P=CH COOR5 and (Y)2P-CHCOOR5 (where X is phenyl or alicyclic, and Y is alkoxy). Cpds. are CNS-depressants and are also inters. for preparing drugs which also act on the CNS.